

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
31 de Octubre de 2002 (31.10.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/085391 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 35/58,
35/64, 35/12

P01 01 05751

11 de Diciembre de 2001 (11.12.2001) AR

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES02/00198

(71) Solicitantes e

(22) Fecha de presentación internacional:

24 de Abril de 2002 (24.04.2002)

(72) Inventores: COSTA, Luis, Alberto [AR/AR]; Av. del
Libertador 4944, 7° piso B, Buenos Aires (AR). GAR-
CÍA VILLARRUBIA, Vicente [ES/ES]; Urb. Las Huer-
tas, Bloque 11, No. 22 4°C, E-28220 Majadahonda (ES).

(25) Idioma de presentación:

español

(74) Mandatarios: CURELL SUÑOL, Marcelino etc.; Pas-
seig de Gràcia 65 bis, E-08008 Barcelona (ES).

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P01 01 01891 24 de Abril de 2001 (24.04.2001) AR

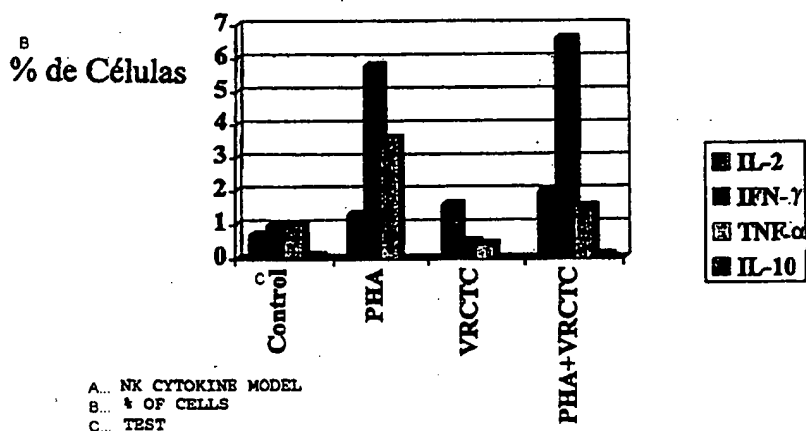
(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: USE OF A PHOSPHOLIPASE A2 FOR THE PREPARATION OF PHARMACEUTICAL AND/OR COSMETIC COM-
POSITIONS FOR THE LOCAL AND/OR SYSTEMATIC TREATMENT AND/OR PREVENTION OF DISEASES AND/OR PRO-
CESSES CAUSED BY INTRA- AND EXTRACELLULAR PATHOGENS EXPRESSING MEMBRANE PHOSPHOLIPIDS

(54) Título: USO DE UNA FOSFOLIPASA A₂ PARA LA PREPARACION DE COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y/O
COSMETICAS PARA LA PREVENCION Y/O EL TRATAMIENTO LOCAL Y/O SISTEMICO DE ENFERMEDADES Y/O PRO-
CESOS PROVOCADOS POR PATOGENOS INTRA Y EXTRACELULARES QUE EXPRESAN FOSFOLIPIDOS DE MEM-
BRANA

^A Patrón de citoquinas NK



(57) Abstract: The invention relates to the use of phospholipases, v.gr. sPLA₂, as an active agent in the production of pharmaceu-
tical and/or cosmetic compositions for the treatment of diseases caused by micro-organisms, the envelope or membrane of which
comprises phospholipids, particularly glycerophospholipids. In particular, said invention relates to the use of sPLA₂ from *Crotalus*
durissus terrificus venom as a biocide component for the preparation of compositions for the treatment of viral infections, particularly
acquired immunodeficiency states VIH-1 and VIH-2, bacterial and parasitic infections, such as infections caused by plasmodium-
and leishmania-type parasites.

[Continúa en la página siguiente]

WO 02/085391 A1



GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

(84) Estados designados (*regional*): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(57) **Resumen:** Se trata del uso de fofolipasas, v.gr.sPLA₂, como agente activo en la fabricación de composiciones farmacéuticas y/o cosméticas para el tratamiento de patogenias mediadas por microorganismos, cuya envoltente o membrana comprende fosfolípidos, particularmente glicerofosfolípidos. Particularmente, se trata del uso de la sPLA₂ del veneno de *Crotalus durissus terrificus* como componente biocida par ala preparación de composiciones para el tratamiento de infecciones virales, en especial los estados de inmunodeficiencia adquirida VIH-1 y VIH-2 infecciones bacterianas y parasitarias, tal como parasitario mediados por parásitos del género plasmodium y leishmanías.

REFERENCIAS

1. Waite M. Biochemistry, molecular biology, and physiology of phospholipase A2 and its regulatory factors: phospholipases, enzymes that share a substrate class. Adv. Exp. Med. Biol. 1990; 279:22.
 - 1 a. Guillermo J. H. Plata et al. Patente estadounidense 5.164.196
2. Mayer RJ, Marshall LA. New insights on mammalian phospholipase A2(s): comparison of arachidonoyl-selective and -nonselective enzymes. FASEB J 1993; 7:339-48.
 - 2 a. Juan C. Vidal et al. Patente estadounidense 5.232.911 Official Gazzette, 3 de agosto de 1993.
 - 2 b. Marquart et al. Patente estadounidense 4731439.
 - 2 c. Hendon: R.A. Toxicology Biol. Abstract (Ref. 57778) Biol. Abstract 68 (9)
 - 2 d. W.E. Haast. Patente estadounidense 4341762.
3. Dennis EA. Diversity of group types, regulation, and function of phospholipase A2. J Biol Chem. 1994; 269:13057-60.
 - 3 a. Luis A. Costa et al. Anti-cancer Drugs, 1997-vol. 8; págs. 829-834.
4. Schoenberg MH, Mayer JM, Beger HG. Phospholipase A2-From basic research to clinical reality. Chirug 1997; 68:1112-8.
5. Lin LL, Lin AY, Knopf JL. Cytosolic phospholipase A2 is coupled to hormonally regulated release of arachidonic acid. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992; 89:6147-51.
 - 5 a. Tischfield JA. A reassessment of the low molecular weight phospholipase A2 gene family in mammals. J. Biol. Chem. 1997; 272:17247-50.

6. **Lambeau G., Lazdunski M.,** Receptors for a growing family of secreted phospholipases A2. *Trends Pharmacol. Sci.* 1999; 20:162-70.
7. **Cupillard L., Koumanov K, Mattei MG, Lazdunski M, Lambeau G.** Cloning, chromosomal mapping, and expression of a novel human secretory phospholipase A2. *J. Biol. Chem.* 1997; 272:15745-52.
8. **Valentin E, Koduri RS, Scimeca JC, Carle G., gelb MH, Lazdunski M, Lambeau G.** Cloning and recombinant expression of a novel mouse-secreted phospholipase A2. *J. Biol. Chem.* 1999; 274:19152-60.
9. **Kaiser E.** Phospholipase A2: its usefulness in laboratory diagnostics. *Crit. Rev. Clin. Lab.Sci.* 1999; 36:65-163.
10. **Crowl RM., Stoller TJ, Cronroy RR, Stoner CR.** Induction of phospholipase A2 gene expression in human hepatoma cells by mediators of the acute phase response. *J. Biol. Chem.* 1991; 266:2647-51.
11. **Ogawa M, Arakawa H, Yamahita S, Sakamoto K, Ikei S.** Postoperative elevations of serum interleukin 6 and group II phospholipase A2: group II phospholipase A2 in serum is an acute phase reactant. *Res. Commun Chem. Pathol. Pharmacol.* 1992; 75:109-15.
12. **Lambeau G., Cupillard L., Lazdunski M.** Membrane receptors for venom phospholipases A2. En: RM Kini edit. *Venom phospholipase A2 enzymes: structure, function and mechanism.* John Wiley & Sons. Chichester, UK, 1997; pags. 389-412.
13. **Lambeau G. Garhanin J, Schweitz H, Qar J, Lazdunski M.** Identification and properties of very high affinity brain membrane-binding sites for a neurotoxic phospholipase from the taipan venom. *J. Biol. Chem.* 1989; 264:11503-10.

14. **Lambeau G., Lazdunski M, Barhanin J.** Properties of receptors for neurotoxic phospholipase A2 in different tissues. *Neurochem Res.* 1991; 16:651-8.
15. **Lambeau G., Ancian P, Barhanin J., Lazdunski M.** Cloning and expression of a membrane receptor for secretory phospholipase A2. *J. Biol. Chem.* 1994; 269:1575-8.
16. **Yamamoto Y, Keliu TW, Friedman H.** Involvement of mannose receptor in cytokine interleukin-1- β (IL-1 β), IL-6, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor responses, but not in chemokine macrophage inflammatory protein 1 β (MIP-1 β), MIP-2, KC responses, caused by attachment of *Candida albicans* to macrophages. *Infect Immun* 1997; 65:1077-82.
17. **Triggiani M. M, Granata F, oriente A, De Marino V, Gentile M, Calabrese C, et al.** Secretory phospholipases A2 induce β -glucuronidase release and IL-6 production from human lung macrophages. *J. Immunol* 2000; 164:4908-15.
18. **Borregaard N, Cowland JB.** Granules of the neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood* 1997; 89:3503-31.
19. **Kishimoto T.** The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74:1-10.
20. **Gauldi J, Richards C, Harnish D, Landsdorp P, Baumann H.** Interferon β 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc. Natl Acad Sci. USA* 1987; 84:7251-5.
21. **Ohara O, Ishizaki J., Arita H.** Structure and function of phospholipase A2 receptor. *Prog. Lipid Res* 1995; 34:117-38.

22. Fenard D, Lambeau G, Valentin E., Lefebvre JC, Lazdunski M, Doglio A. Secreted phospholipases A2, a new class of HIV inhibitors that block virus entry into host cells. J. Clin Invest 1999; 104:611-8.
23. Costa LA, García Villarrubia V. Uso del complejo de crotoxina y de la fosfolipasa A2 para la preparación de composiciones farmacéuticas para la prevención y/o tratamiento de infecciones mediadas por el virus HIV-1 o HIV-2. Patente de invención. Solicitud argentina nº P01 01 01891 (Abril 24, 2001)
24. Dalbleish AG, Beverley PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. The CD4(T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. Nature 1984; 312:763-7.
25. Deng H., Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. Nature 1996; 381:661-6.
26. Dragic T, Litwin V, Allanay GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR5. Nature 1996; 381:667-73.
27. Costa LA, Miles H, Araujo C, Villarrubia VG. A pilot comparative study with VRCTC-310 for the treatment of heavily pretreated advanced cancer patients. En: Int Proc. Div., Monduzzi edit. 17th Int. Cancer Congress. Rio de Janeiro (Brazil), August 24-28; 1998: 1491-4.
28. J. C. Costa et al. EPA 0246 861. Pharmaceutical Composition based on crotoxine, process for preparing the active component and pharmaceutical composition.

29. Ponzoni, M. Cornaglia-Ferraris. Interferon- γ -Stimulated and GTP-binding-proteins-mediated phospholipase A₂ Activation human neuroblasts. Biochem. I. 1993, 294:893-8.

30. WO:T, Levine S.I., Lawrence M. G.; Logun C.; Augus CW; Shelhamer IH. Interferon- γ -induces the synthesis and activated of cytosolic phospholipase A₂. I Clin. Invest (1994); 93: 571-7.

El contenido y las enseñanzas de las citas bibliográficas precedentes se incorporan expresamente en la presente solicitud por referencia.

REIVINDICACIONES

1.- Uso de una fosfolipasa A₂ caracterizado porque es para la preparación de composiciones farmacéuticas y/o cosméticas que comprenden cantidades efectivas de dicha fosfolipasa A₂ como agente activo en combinación con un vehículo biocompatible, para la prevención y el tratamiento de estados infecciosos mediados por gérmenes patógenos que expresan glicerofosfolípidos de membrana.

2.- El uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicha fosfolipasa A₂ es segregada de un complejo de crotoxina.

3.- El uso de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque dicho complejo de crotoxina se obtiene del veneno de *Crotalus durissus terrificus*.

4.- El uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicha fosfolipasa A₂ es la fosfolipasa A₂ del veneno de abejas.

5.- El uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicha fosfolipasa A₂ es la fosfolipasa A₂ secretada humana.

6.- El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque dichas composiciones son composiciones inyectables vía subcutánea o intramuscular para tratamientos antisépticos.

7.- El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque dichas composiciones son para el tratamiento de infecciones cutáneas, tal como ungüentos, lociones y aerosoles.

8.- El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque dichas composiciones son composiciones oftálmicas, tal como colirios.

9.- El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque dichas composiciones son para el tratamiento de infecciones mediadas por agentes patógenos intracelulares, tal como leishmaniasis.

10.- El uso de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque la leishmaniasis comprende kala-azar, botón de Alepo y kala-azar infantil.

11.- El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque dichas composiciones son para prevenir y/o tratar infecciones producidas por el HIV-1 o HIV-2.

12.- El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque dichas composiciones son composiciones veterinarias.

13.- El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque dichas composiciones comprenden además cardiotoxina del veneno de *Naja naja atra*.

14.- Método para el tratamiento local y/o sistémico de estados infecciosos mediados por gérmenes patógenos que expresan glicerofosfolípidos de membrana caracterizado porque comprende tratar a pacientes que presentan un cuadro infeccioso mediado por dichos gérmenes patógenos con composiciones farmacéuticas y/o cosméticas que comprenden cantidades efectivas de una fosfolipasa A₂ de acuerdo con la reivindicación 1.

15.- El método de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque dicha fosfolipasa A₂ es segregada de un complejo de crotoxina.

16.- El método de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque dicho complejo de crotoxina se obtiene del veneno de *Crotalus durissus terrificus*.

17.- El método de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque dicha fosfolipasa A₂ es la fosfolipasa A₂ del veneno de abejas.

18.- El método de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque dicha fosfolipasa A₂ es la fosfolipasa A₂ secretada humana. 34/2

19.- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, caracterizado porque dichas composiciones son composiciones inyectables vía subcutánea o intramuscular para tratamientos antisépticos.

20.- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, caracterizado porque comprende la preparación de composiciones para el tratamiento de infecciones cutáneas, tal como ungüentos, lociones y aerosoles.

21.- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, caracterizado porque comprende la preparación de composiciones oftálmicas, tal como colirios. 15

22.- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20, caracterizado porque comprende la preparación de composiciones para el tratamiento de infecciones mediadas por agentes patógenos intracelulares, tal como leishmaniasis.

23.- El método de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado porque la leishmaniasis comprende kala-azar, botón de Aleppo y kala-azar infantil.

24.- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, caracterizado porque dichas composiciones son para prevenir y/o tratar infecciones producidas por el HIV-1 o HIV-2.

25.- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20, caracterizado porque dichas composiciones son composiciones veterinarias.

26.- El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 25, caracterizado porque dichas composiciones comprenden además cardiotoxina del veneno de *Naja naja atra*. 54/2

27.- Una composición farmacéutica y/o cosmética caracterizada porque comprende una fosfolipasa A₂ de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con un vehículo biocompatible, para la prevención y el tratamiento de estados infecciosos mediados por gérmenes patógenos que expresan glicerofosfolípidos de membrana.

28.- Una composición farmacéutica y/o cosmética de acuerdo con la reivindicación 27, caracterizada porque dicha fosfolipasa A₂ es segregada de un complejo de crotoxina.

29.- Una composición farmacéutica y/o cosmética de acuerdo con la reivindicación 28, caracterizada porque dicho complejo de crotoxina se obtiene del veneno de *Crotalus durissus terrificus*.

30.- Una composición farmacéutica y/o cosmética de acuerdo con la reivindicación 27, caracterizada porque dicha fosfolipasa A₂ es la fosfolipasa A₂ del veneno de abejas.

31.- Una composición farmacéutica y/o cosmética de acuerdo con la reivindicación 27, caracterizada porque dicha fosfolipasa A₂ es la fosfolipasa A₂ secretada humana.

32.- Una composición farmacéutica y/o cosmética de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 31, caracterizada porque dicha composición es una composición inyectable vía subcutánea o intramuscular para tratamientos antisépticos.

33.- Una composición farmacéutica y/o cosmética de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 31, caracterizada porque dicha composición es para el tratamiento de infecciones cutáneas, tal como ungüentos, lociones y aerosoles.

34.- Una composición farmacéutica y/o cosmética de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 31, caracterizada porque dicha composición es una composición oftálmica, tal como colirio.

35.- Una composición farmacéutica y/o cosmética de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 33, caracterizada porque dicha composición es para el tratamiento de infecciones mediadas por agentes patógenos intracelulares, tal como leishmaniasis.

36.- Una composición farmacéutica y/o cosmética de acuerdo con la reivindicación 35, caracterizada porque la leishmaniasis comprende kala-azar, botón de Aleppo y kala-azar infantil.

37.- Una composición farmacéutica y/o cosmética de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 31, caracterizada porque dicha composición es para prevenir y/o tratar infecciones producidas por el HIV-1 o HIV-2.

38.- Una composición farmacéutica y/o cosmética de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 34, caracterizada porque dicha composición es una composición veterinaria.

39.- Una composición farmacéutica y/o cosmética de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 38, caracterizada porque dicha composición comprende además cardiotoxina del veneno de *Naja naja atra*.

Patrón de citoquinas NK

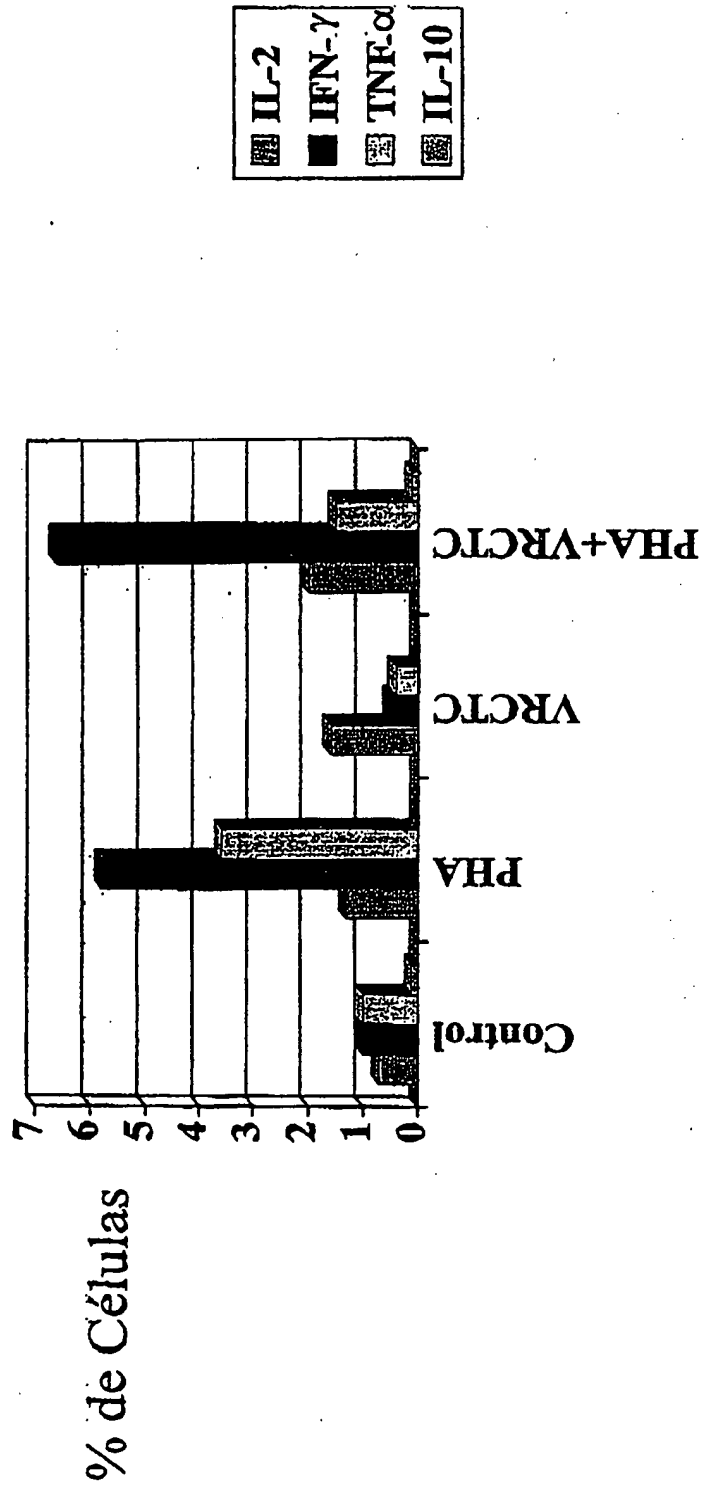


FIGURA 1

Patrón citoquinas LTC

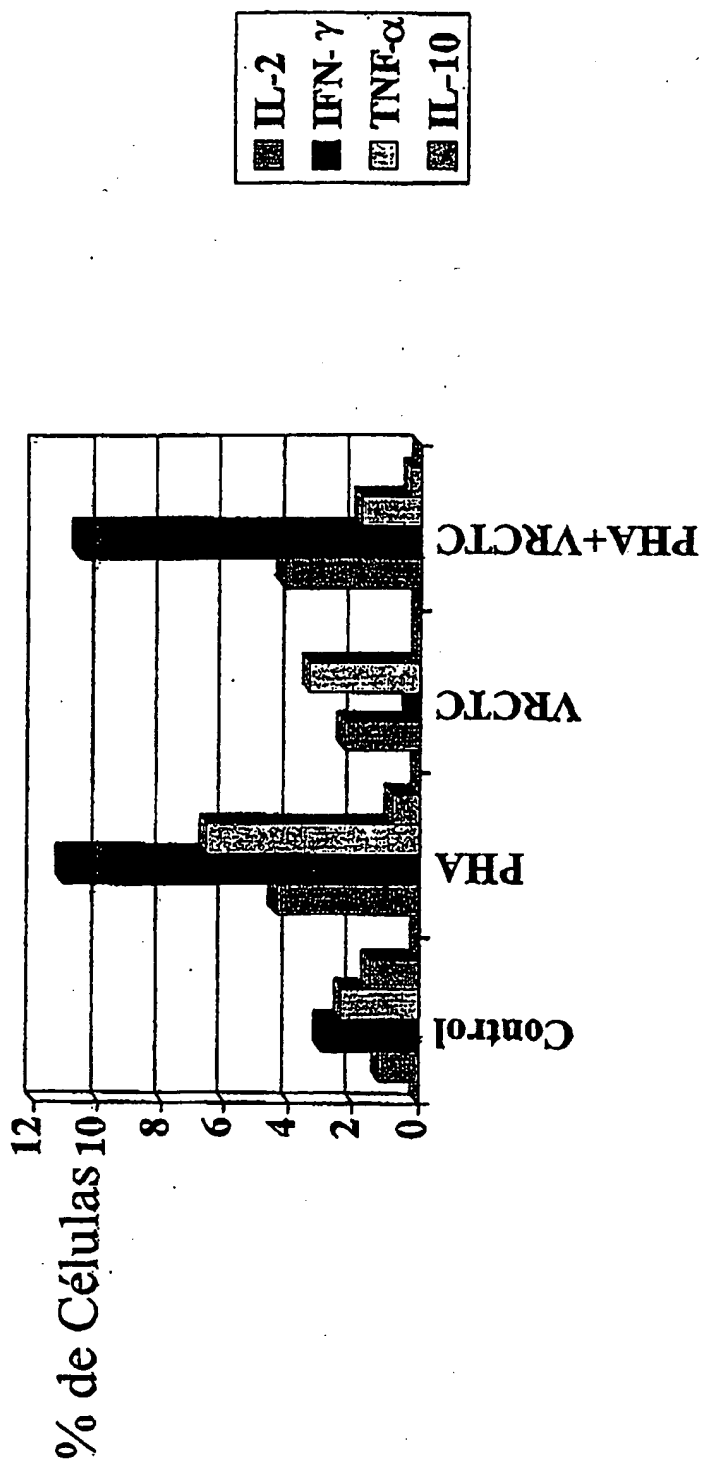


FIGURA 2

Patrón citoquinas T

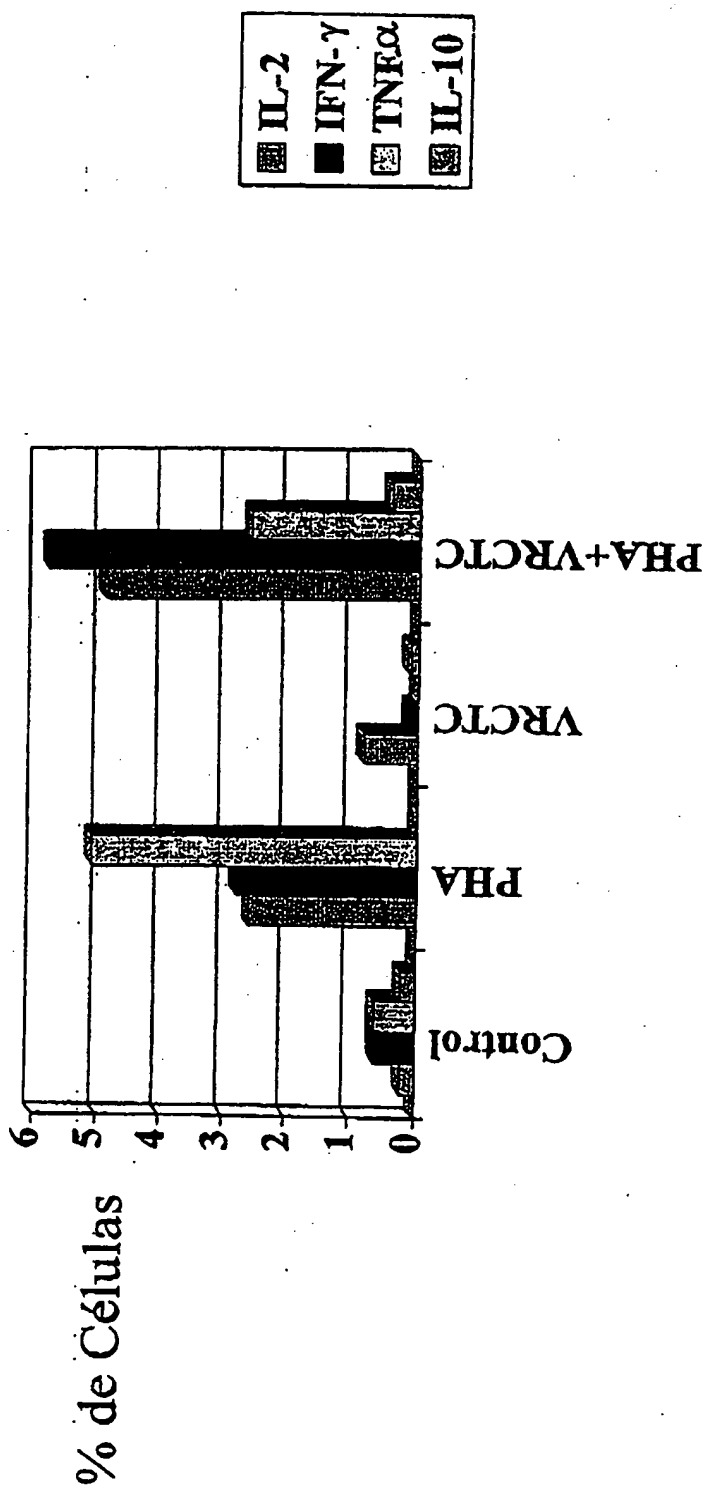


FIGURA 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 02/00198

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷ A61K 35/58, A61K35/64; A61K 35/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁷ A61K 35/58, A61K35/64; A61K 35/12, A61K 35/24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, OEPMPAT, MEDLINE, CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9810776 A (SHANAHAN- PRENDERSAST) 19 March 1998 *claims, page 1-3*	1,6,8-9,11,12,14, 19,21,22,24,25,27, 32,34,35,37,38.
Y		2,5,7,13,15,16,20, 26,28,29,31,33,39.
X	FR 2722692 A (RHONE POULEN RORER S.A.) 29 January 1996 *the whole document*	1,4,6,11,14,17,19, 24,27,30,32,37
X	DAVID FENARD ET AL. A peptide derived from Bee Venom- Secreted phospholipase A2 . Molecular pharmacology. March 2001. Vol. 60, pages 341-347 *page 341-347*	1,4,11,14,17,24,27 30,37
Y	EP 246861 A (HERNÁNDEZ PLATA) 25 November 1987 *abstract*	2,3,15,16,28,29

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23rd May 2002 (23.05.2002)

Date of mailing of the international search report

18th June 2002 (18.06.2002)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Authorized officer

Ana SANTOS

Facsimile No.

Telephone No. + 34 91 34 95446

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 02/00198

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 8901773 A (BIOTECHNOLOGY RESEARCH PARTNERS LTD) 9 March 1989 *Claim 31, page 6, lines 28-31; page 20, lines 16-20*	5,18,31
Y	US 5232911 A (JUAN C. VIDAL) 3 August 1993 *Claim 4*	13,26,39
A	WO 9101740 A (VARÁNUSZ GM) 21 February 1991 *The whole document*	7,20,33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 02/00198

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14 - 25
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

They relate to a method for treatment of the human body by therapy. Nevertheless, the search was carried out for said claims and was based on the effects attributed to the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud n°
PCT/ES 02/00198

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ A61K 35/58, A61K35/64; A61K 35/12

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ A61K 35/58, A61K35/64; A61K 35/12, A61K 35/24

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

WPI, EPODOC, OEPMPAT, MEDLINE, CAS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	WO 9810776 A (SHANAHAN- PRENDERSAST) 19 marzo 1998 *reivindicaciones, página 1-3*	1,6,8-9,11,12,14, 19,21,22,24,25,27, 32,34,35,37,38.
Y		2,5,7,13,15,16,20, 26,28,29,31,33,39.
X	FR 2722692 A (RHONE POULEN RORER S.A.) 26 enero 1996 *todo el documento*	1,4,6,11,14,17,19, 24,27,30,32,37
X	DAVID FENARD ET AL. A peptide derived from Bee Venom-Secreted phospholipase A2 . Molecular pharmacology. Marzo 2001. Vol. 60, páginas 341-347 *páginas 341-347*	1,4,11,14,17,24,27 30,37
Y	EP 246861 A (HERNÁNDEZ PLATA) 25 Noviembre 1987 *resumen*	2,3,15,16,28,29

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☐ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 23 mayo 2002 (23.05.02)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

18 JUN 2002

18.06.02

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

C/Panamá, 1, 28071-Madrid, España.
n° de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado

Ana SANTOS

n° de teléfono + 34 91 34 95446

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud n°
PCT/ES 02/00198

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
Y	WO 8901773 A (BIOTECHNOLOGY RESEARCH PARTNERS LTD) 9 Marzo 1989 *Reivindicación 31, página 6, líneas 28-31: página 20, líneas 16-20*	5,18,31
Y	US 5232911 A (JUAN C. VIDAL) 3 agosto 1993 *Reivindicación 4*	13,26,39
A	WO 9101740 A (VARÁNUSZ GM) 21 febrero 1991 *Todo el documento*	7,20,33

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 02/00198

Recuadro I Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (Continuación del punto 2 de la primera hoja)

De conformidad con el artículo 17.2.a), algunas reivindicaciones no han podido ser objeto de búsqueda por los siguientes motivos:

1. ☒ Las reivindicaciones n°: 14 - 25 se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber: Se refieren a un método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano. A pesar de ello, la búsqueda se ha realizado para estas reivindicaciones y se ha basado en los efectos atribuidos a los compuestos.
2. ☐ Las reivindicaciones n°: se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
3. ☐ Las reivindicaciones n°: son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4.a).

Recuadro II Observaciones cuando falta unidad de invención (Continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda pueden serlo sin un esfuerzo particular que justifique una tasa adicional, esta Administración no ha invitado al pago de ninguna tasa de esta naturaleza.
3. ☐ Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°:

Indicación en cuanto a la reserva ☐ Las tasas adicionales han sido acompañadas de una reserva por parte del solicitante.

☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna reserva.